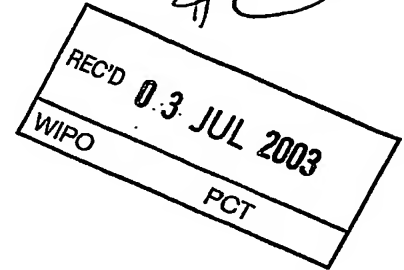


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

#2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 25 536.9

Anmeldetag: 10. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: 2-Heteroarylcarbonsäureamide

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Best Available Copy

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi et al., *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von $\alpha 1-9$ - und $\beta 1-4, \gamma, \delta, \epsilon$ -Untereinheiten) oder identisch ($\alpha 7-9$) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee et al., *Annu. Rev. Physiol.* 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte, wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur, vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani et al., *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des $\alpha 7$ -Subtyps ($\alpha 7$ -nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der $\alpha 7$ -nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide et al., *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

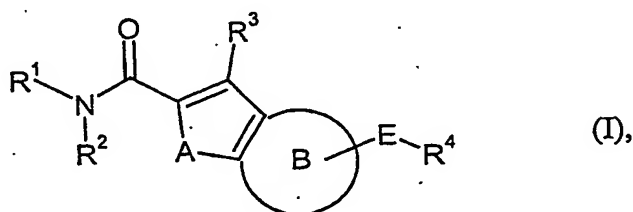
Bestimmte *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A 37 24 059 beschrieben.

5 *N*-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.

10 Aus der US 4,605,652 und der EP-A 372 335 sind beispielsweise *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde Wirkung bekannt.

15 In JP-A 14 030 084 werden 1-Azabicycloalkane zur Behandlung von u. a. Demenz, Attention Deficit Hyperactivity Disorder und Lern- und Gedächtnisstörungen beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



20 in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

25

R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R⁴ Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest Hydroxy substituiert ist,

5 A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind,

10 und

E C≡C, Arylen oder Heteroarylen, wobei Arylen und Heteroarylen durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein können,

15 bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

20 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

25 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfon-

säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Enantiomer- und Diastereomer-Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomereinheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkoxy stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C₁-C₆- und C₁-C₄-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8

Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Hetero-Ringgliedern aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen 5- bis 8-gliedrige monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Hetero-Ringatomen aus der Reihe O, N und S wie Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Perhydroazepinyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoff-Ringatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Hetero-Ringatomen aus der Reihe S, O und N. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nichts anderes angegeben ist, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ (3*R*)-1-Aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl bedeutet und R², R³, R⁴, A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R^1 , R^3 , R^4 , A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 Wasserstoff bedeutet und R^1 , R^3 , R^4 , A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R^1 , R^2 , R^4 , A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff bedeutet und R^1 , R^2 , R^4 , A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

20

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl bedeutet und R^1 , R^2 , R^3 , A, E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

25

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A ein Schwefelatom bedeutet und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , E und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

30

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , E und der Ring B die oben angegebenen Be-

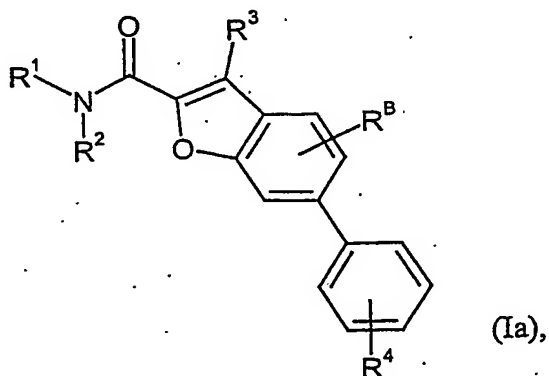
deutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring B Benzo bedeutet, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, und R¹, R², R³, R⁴, A und E die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher E Phenylen bedeutet, das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist, und R¹, R², R³, R⁴, A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

15 Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ (3R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

5 R^4 Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist,

und

10 R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

15 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 Wasserstoff,

20

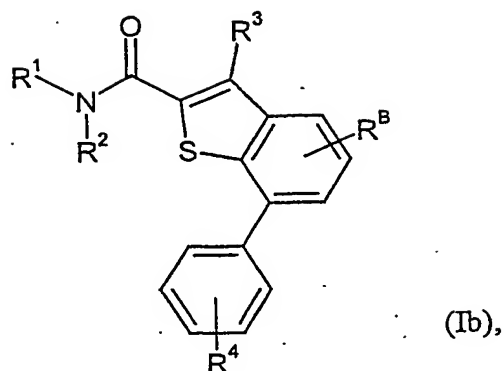
R^4 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl und

R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1 - C_4 -Alkyl

25

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



in welcher

5 R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

10 R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_6 -Alkyl,
 C_1 - C_6 -Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen
Hydroxyrest substituiert ist, und

15 R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -
Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ib), in welcher

20 R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder 6-gliedriges Heterocyclyl und

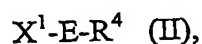
R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1-C_4 -Alkyl

5

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel

10



in welcher

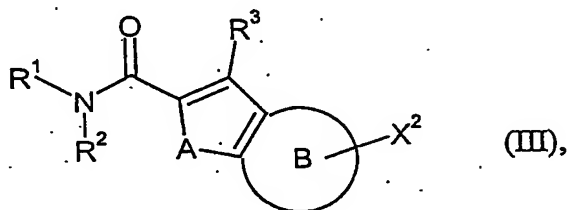
15

R^4 die oben genannte Bedeutung hat und

X^1 im Falle, dass E Arylen oder Heteroarylen bedeutet, für $-B(OH)_2$ steht und im Falle, dass E $-C \equiv C-$ bedeutet, für Wasserstoff steht,

20

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

25

R^1, R^2, R^3, A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^2 für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

5

Die Umsetzung der Verbindungen (II) und (III) findet im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer(I)iodid statt.

10

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck durchgeführt.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder cyclische Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und 1,2-Dimethoxyethan.

20

Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), verwendet.

25

Als Basen werden Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

30

Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen können analog literaturbekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. Umsetzung mit Alkinen: vgl. N. Krause et al.,

J. Org. Chem. 1998, *63*, 8551; mit Ketonen, Aromaten und Alkenen: vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, *15*, 178ff; Miyaura et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 314; J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, *98*, 504 und mit substituierten Aminen: vgl. S. L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* 1999, *576*, 125ff. (siehe auch J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 1995).

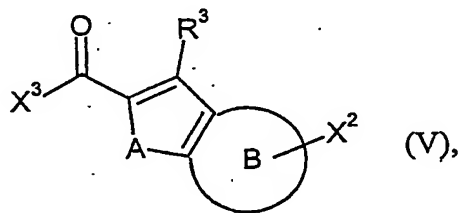
Die Verbindungen (II) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen (III) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



in welcher R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen besitzen,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^3 , X^2 , A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^3 für Hydroxy oder Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen (IV) und (V) erfolgt, falls X^3 für Halogen steht, im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Dioxan, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

15 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat und -hydrogencarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin, und andere Basen wie DBU.

20 Die Umsetzung erfolgt, falls X^3 für Hydroxy steht, im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 50°C bei Normaldruck.

25 Der Begriff "inerte Lösungsmittel" umfaßt beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclo-

30

hexan oder Erdölfraktionen, Nitroaromaten wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril und Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind

5 Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

Kondensationsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid); Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol; 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat; Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin; weiterhin Propanphosphonsäureanhydrid, Isobutylchloroformat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazolylöxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), und deren Mischungen.

10
15
20

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, das Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnukleophils wie beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, organische Basen wie Alkylamine z.B. Triethylamin, oder *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

25

Besonders bevorzugt ist die Kombination von *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethyl-

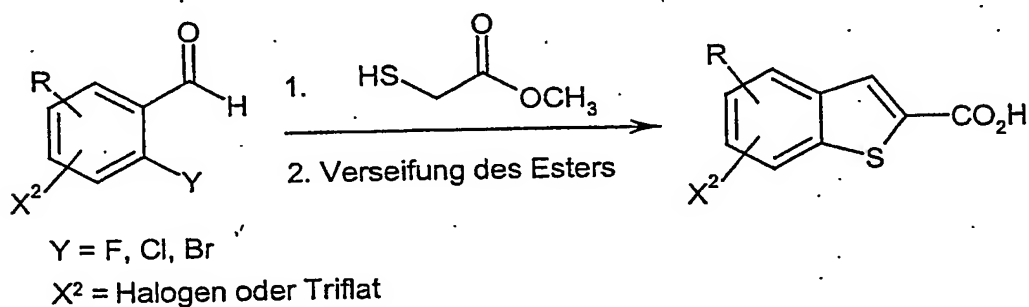
30

amin in Dimethylformamid oder von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

- 5 Die Verbindungen (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich analog bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

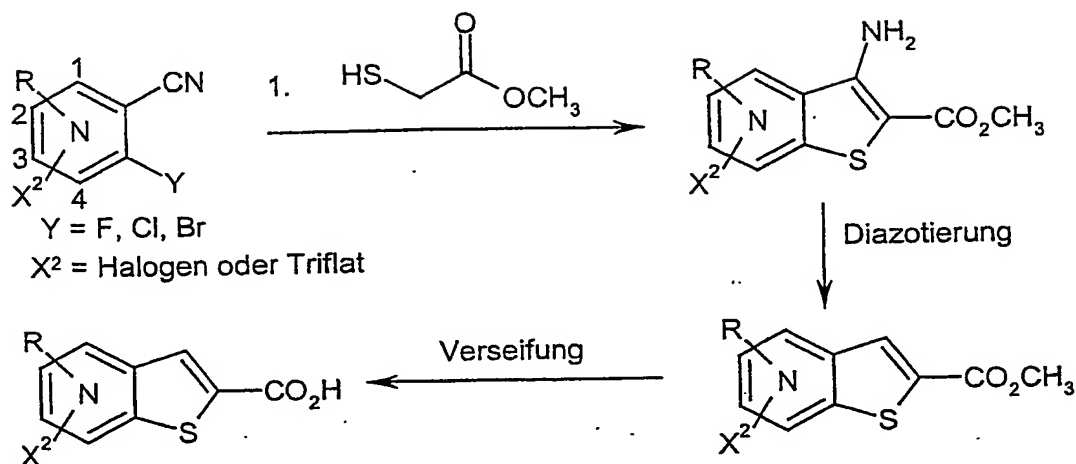
10 So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester (siehe z.B. A. J. Bridges et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499) und anschließender Verseifung des Esters erhalten werden:

Syntheschema 1:



20 Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate ist ausgehend von 2-Halogenbenzonitrilen eine Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern möglich:

Syntheschema 2:



5 Das in den Ring gezeichnete Stickstoffatom kann an einer der Positionen 1 bis 4 im Aromaten eine CH-Gruppe ersetzen.

Die Aminofunktion kann durch Diazotierung entfernt werden. Schließlich kann der Ester zur Zielverbindung verseift werden.

10

Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z. B. gemäß D. Bogdal et al., *Tetrahedron* 2000, 56, 8769 zugänglich.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Sie wirken als Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR und zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-

Agonisten eignen sie sich besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung, insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei „Mild cognitive impairment“, Alters-assoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Alters-assoziierte Gedächtnisverluste, vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose auftreten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994) eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5 1. **Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen**

Der [3 H]-Methyllycaconitine-Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. in *Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690 beschriebenen Methode.

10

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v, 0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der
15 Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und die Suspension wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Das so erhaltene Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

20

Das P2-Pellet wird zweimal in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) suspendiert und die Suspension wird zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

25

Der Rückstand wird in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0.1 - 0.5 mg) in Gegenwart von 1-5 nM [3 H]-Methyllycaconitin 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz für 2.5 h bei 21°C inkubiert. Anschließend wird in Gegenwart von 1 µM α -Bungarotoxin oder 100 µM Nicotin oder 10 µM MLA (Methyllycaconitin) inkubiert.

30

Die Inkubation wird durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren, beendet. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität wird durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC₅₀-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [³H]Methyllycaconitin wurde die Dissoziationskonstante K_i der Testsubstanz nach der Gleichung $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$ bestimmt.

Anstelle von [³H]-Methyllycaconitin können auch andere α7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [¹²⁵I]-α-Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	EC ₅₀ (nM)
3	60
4	24
17	17
19	20
20	1,6

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test ist bei Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; A. Ennaceur et al., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; A. Ennaceur et al., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; und Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136 beschrieben.

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung kann dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher im ersten Durchgang gesehene Objekt wiedererkennt. Sie wird dann das neue unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

5

Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die Zeit gemessen, die das adulte Tier das juvenile Tier investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das juvenile Tier herausgenommen und das adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das adulte Testtier mit Testsubstanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Behandlung kann das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst werden. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trials 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert.

10

15

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

25

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäße Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 15 90 Gew.-% der Formulierung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15

20

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

25

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös, erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der
10 vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

DAD	Dioden Array Detektor
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline
PdCl ₂ (dppf)	Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Dichlor-bis-(triphenylphosphin)-palladium
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan

HPLC- und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (HPLC)

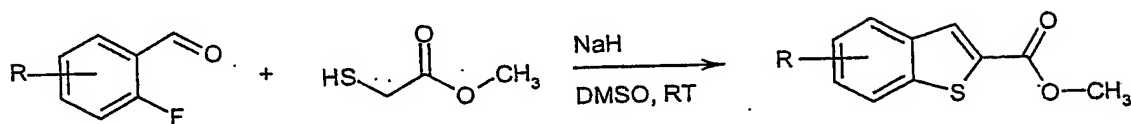
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: @Kromasil RP-18, 60mm x 2mm,
3.5µm; Eluent: A = 5ml HClO₄ / L H₂O, B = Acetonitril;
Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B;
Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

Methode 2 (LC-MS)

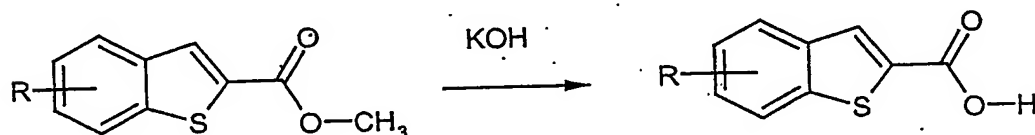
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:
Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 %
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure;
Gradient: 0 min 5% B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B;
Ofen: 50°C; Fluss: 1.0ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +
0.05 % Ameisensäure;
Gradient: 0 min 90 % A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10 % A;
Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Experimentelle DatenAllgemeine Arbeitsvorschrift A:Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern

10 Unter einer Argonatmosphäre werden 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) in absolutem DMSO (0.60-1.26 M Suspension) vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 1.1 Äquivalente Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzuge tropft und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (circa 15 min) bei Raumtemperatur rühren. 1.0 Äquivalente des entsprechenden Benzaldehydes werden in absolutem DMSO gelöst (1.60-3.36 M Lösung) und bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Beendigung der Reaktion (circa 5-10 min) gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, 15 über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet und roh weiter umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B:Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren

25 Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N wässriger Kaliumhydroxidlösung (0.28 - 0.47 M Lösung) versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Im Vakuum wird das THF entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift C:

Amidknüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophen- bzw. 2-Benzofurancarbonsäuren

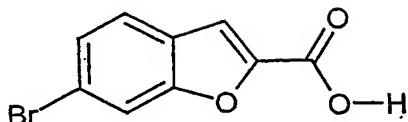
5

1.0 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Hydrochlorids werden zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.2 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.2 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin wird gerührt. Nach 30 min. werden weitere 2.4 eq. *N,N*-Diisopropylethylamin zugegeben und das Gemisch wird bei RT über Nacht nachgerührt.

10

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

6-Brom-1-benzofuran-2-carbonsäure



8.0 g (39.8 mmol) 4-Brom-2-hydroxybenzaldehyd und 1.47 g (3.98 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid werden zusammen mit 22 g (159.19 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 9.07 g (83.57 mmol) Chloressigsäure-methylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130 °C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. 100 mL THF und eine Lösung von 13.4 g (238.8 mmol) Kaliumhydroxid in 50 mL Wasser werden zugegeben und die Mischung wird anschließend über Nacht bei RT gerührt. Das THF wird unter reduziertem Druck entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wird mit Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Toluol, Toluol-Essigsäure 50:1, Toluol-Essigsäure-Essigsäuremethylester 35:1:5) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Es werden 3.8 g (40 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

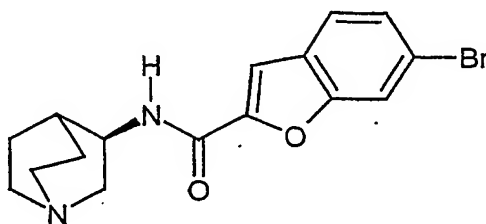
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 7.91 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 258 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 2A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



3.8 g (15.77 mmol) 6-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 3.14 g (15.77 mmol) *R*-Aminochinuklidin-dihydrochlorid, 7.19 g (18.92 mmol) HATU, 7.34 g (56.76 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 50 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscher (@Dowex WX2-200) etwa 20 min. geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird sukzessive mit Methanol, Dichlormethan und erneut mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 90:10 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 5.14 g (85 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert. Für die Analytik wird eine kleine Menge mittels 4N Salzsäure in Dioxan in das Hydrochlorid überführt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.55 (s, 1H, br), 9.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.9 min.

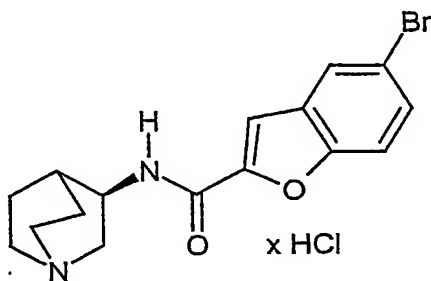
MS (ESIpos): *m/z* = 349 (*M*+H)⁺.

LC-MS (Methode 2): *R*_t = 1.49 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 349 (*M*+H)⁺.

Beispiel 3A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



240 mg (0.98 mmol) 5-Brombenzofuran-2-carbonsäure, 200 mg (0.98 mmol) *R*-Aminochinuklidin-dihydrochlorid, 450 mg (1.18 mmol) HATU, 460 mg (3.54 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Abschließend wird das Produkt mit einem Überschuß 1 N Salzsäure versetzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 202 mg (53 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.38 (s, 1H, br), 8.88 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 4.43-4.29 (m, 1 H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.45-3.10 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H).

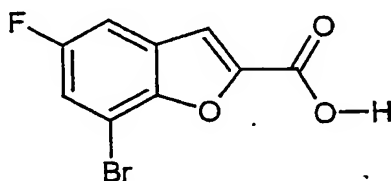
MS (ESIpos): *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base).

LC-MS (Methode 3): *R*_t = 2.71 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 349 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 4A

7-Brom-5-fluor-1-benzofuran-2-carbonsäure



1.0 g (5.24 mmol) 2-Brom-4-fluor-phenol werden in 4.0 mL Trifluoressigsäure vorgelegt. Es werden portionsweise innerhalb von 20 min. 1.47 g (10.47 mmol) Hexamethylentetraamin zugegeben. Anschließend wird 28 h unter Rückfluß gekocht. Bei RT werden 6 mL Wasser und 3 mL 50 %ige Schwefelsäure zugegeben. Nach 2 h wird zweimal mit insgesamt 60 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit 1N Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt (ohne weitere Reinigung) und 0.19 g (0.52 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid werden zusammen mit 2.9 g (20.96 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat vorgelegt. Es werden 1.19 g (11.0 mmol) Chloressigsäuremethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend mittels eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Es werden 18 mL THF und eine Lösung von 1.76 g (31.44 mmol) Kaliumhydroxid in 18 mL Wasser zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Toluol-Essigsäure 40:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 257 mg (19. % d. Th. über zwei Stufen) der Titelverbindung isoliert.

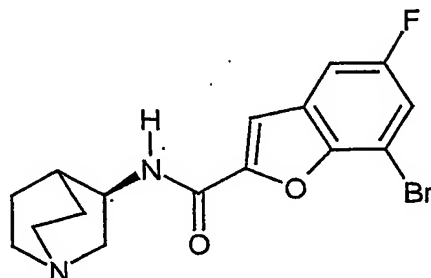
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 7.60 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): m/z = 276 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 5A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid



143 mg (0.55 mmol) 5-Fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carbonsäure, 100 mg (0.50 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-dihydrochlorid, 229.14 mg (0.6 mmol) HATU, 234 mg (1.81 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 2.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. DMF wird unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt in 1 N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscher (@Dowex WX2-200) etwa 20 min. geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird dreimal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, erneut mit Methanol, mit Dichlormethan und schließlich wieder mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 181 mg (98 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 7.59 (d, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

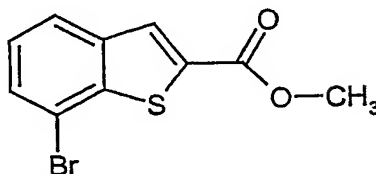
MS (ESIpos): *m/z* = 367 (M+H)⁺.

LC-MS (Methode 3): *R*_t = 2.92 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 367 (M+H)⁺.

Beispiel 6A

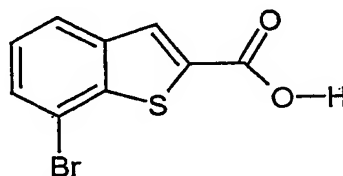
7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 27.8 g (137.1 mmol) 3-Brom-2-fluor-benzaldehyd werden mit 8.2 g (205.7 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) und 16.0 g (150.9 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 20.57 g eines Gemisches aus der Titelverbindung und der korrespondierenden Säure (ca. 1/1) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A erhalten.

Beispiel 7A

7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



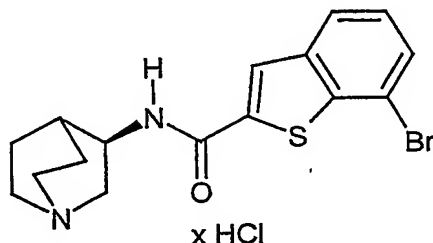
Ausgehend von 10.0 g (36.9 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 8.99 g (91.0 % d. Th.) des gewünschten Produkts nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.76 (s, 1H, br), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

Beispiel 8A

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



903.8 mg (3.52 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 700.0 mg (3.52 mmol) *R*-Aminochinuklidin-dihydrochlorid, 1604.0 mg (4.22 mmol) HATU, 1635.7 mg (12.66 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 7.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M Salzsäure in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1087 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

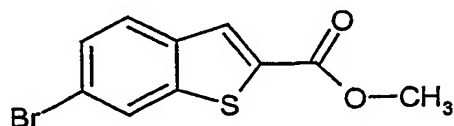
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.01 (s, 1H, br), 9.15 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 365 (*M*+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 9A

6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 6.54 g (32.2 mmol) 4-Brom-2-fluor-benzaldehyd werden mit 1.93 g (48.3 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Paraffinöl) und 3.76 g (35.5 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 4.06 g (46 % d. Th) der Titelverbindung erhalten.

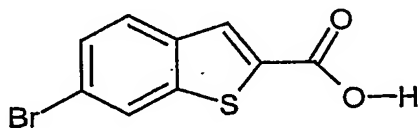
5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 270 (M^+).

Beispiel 10A

6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



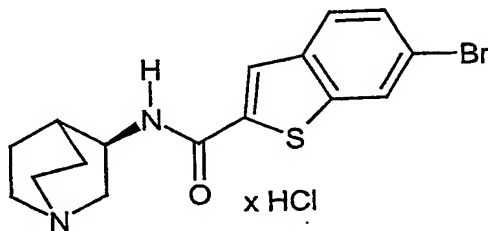
15 Ausgehend von 4.0 g (14.8 mmol) 6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (aus Beispiel 9A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B 3.55 g (94 % d. Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.48 (s, 1H, br), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.63 (m, 1H).

20 HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

Beispiel 11A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



900.0 mg (3.50 mmol) 4-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 697.0 mg (3.50 mmol) *R*-Aminochinuklidin-dihydrochlorid, 1597.1 mg (4.20 mmol) HATU, 1628.7 mg (12.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 8.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M Salzsäure in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst und die Lösung wird anschließend eingengt. Die Umkristallisation aus Methanol/Ethanol (1/10) ergibt 594 mg (42 % d. Th.) der Titelverbindung in Form gelb-brauner Kristalle.

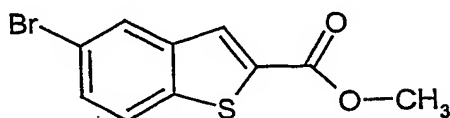
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.81 (s, 1H, br), 8.76 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.51-2.93 (m, 6H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 364 (*M*⁺) (freie Base).

Beispiel 12A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



5

Ausgehend von 2.99 g (14.7 mmol) 5-Brom-2-fluor-benzaldehyd werden mit 0.88 g (22.1 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.72 g (16.2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 2.76 g (69.1 % d. Th) der Titelverbindung erhalten.

10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H).

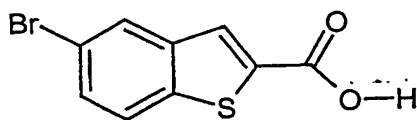
HPLC (Methode 1): R_t = 5.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 270 (M^+).

15

Beispiel 13A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure



20

Ausgehend von 2.7 g (9.96 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester (aus Beispiel 12A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B 2.41 g (94 % d. Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

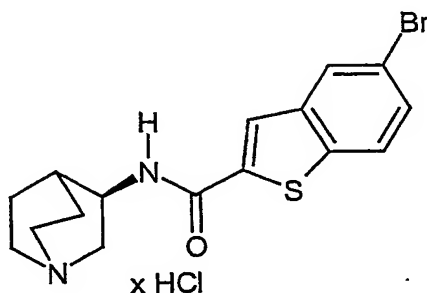
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.67 (s, 1H, br), 8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H).

25

HPLC (Methode 1): R_t = 4.5 min.

Beispiel 14A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



133.7 mg (0.52 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) (*R*)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in Acetonitril gelöst und mit einem Überschuß an 1 N Salzsäure versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 175 mg (84% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

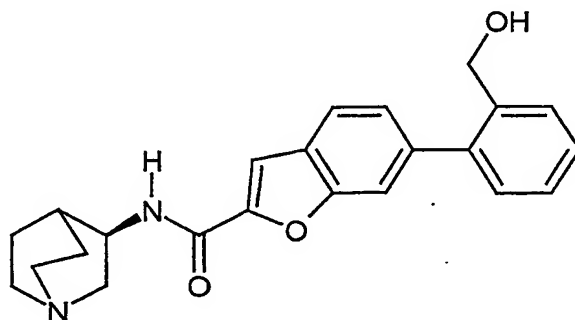
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.44 (br. s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30-8.10 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.1 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 365 (*M*+H)⁺ (freie Base).

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 2-Hydroxymethylphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 149 mg (63 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.71-7.28 (m, 8H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

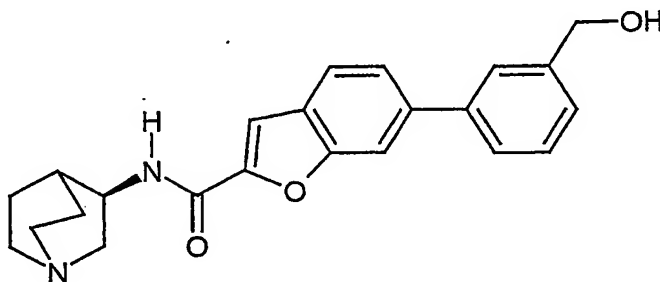
HPLC (Methode 1): R_t = 3.6 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.49 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺.

Beispiel 2

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 3-Hydroxymethylphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 127 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (d, 1H), 7.72-7.28 (m, 7H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

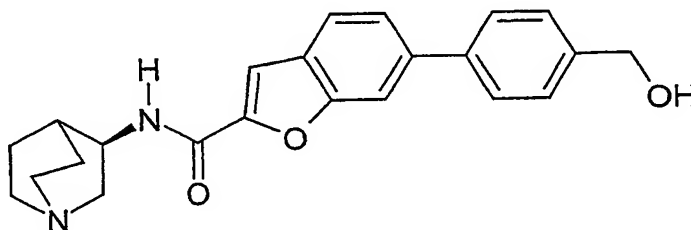
HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.50 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺.

Beispiel 3

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



5

10

15

20

Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 4-Hydroxymethylphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1*N* Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 55 mg (23 %) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, 1H), 7.69-7.28 (m, 7H), 6.77 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

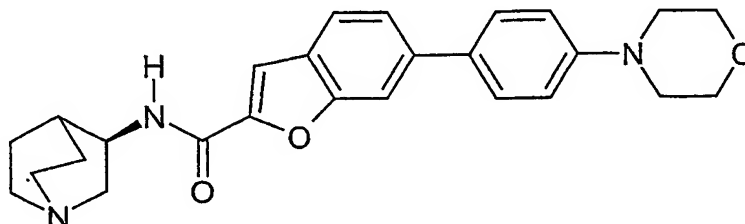
HPLC (Methode 1): R_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.46 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺.

Beispiel 4

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



5

Eine Mischung aus 180 mg (0.86 mmol) 4-(4-Morpholinyl)-phenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 79 mg (32 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

10

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.29 (m, 7H), 6.99 (d, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1 H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

20

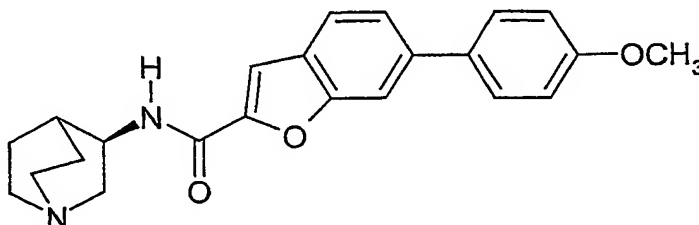
HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.5 min.

LC-MS (Methode 2): *R*_t = 1.74 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 432 (M+H)⁺.

Beispiel 5

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(methoxy)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



5

10

.15

20

Eine Mischung aus 130 mg (0.86 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 160 mg (68 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.75 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1 H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

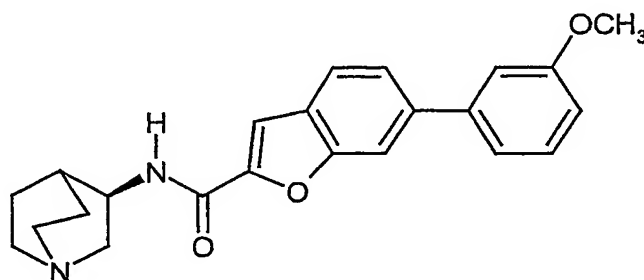
HPLC (Methode 1): R_t = 4.0 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺.

Beispiel 6

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(methoxy)-phenyl]-1-benzofuran-2-carboxamid



Ein Gemisch aus 130 mg (0.86 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-

carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 151 mg (64 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.80 (m, 1H), 7.72-7.08 (m, 5H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1 H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

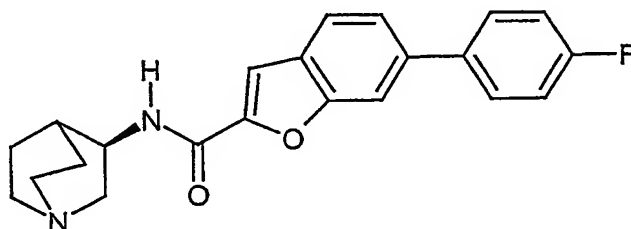
HPLC (Methode 1): *R*_t = 4.0 min.

LC-MS (Methode 2): *R*_t = 1.87 min.

MS (ESIpos): *m/z* = 377 (M+H)⁺.

Beispiel 7

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-fluorphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



5 Eine Mischung aus 120 mg (0.86 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL
10 DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 155 mg
15 (68 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1H), 7.64-7.46 (m, 5H), 7.22-7.07 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

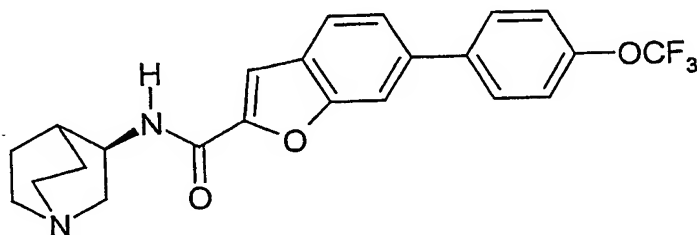
HPLC (Methode 1): R_t = 4.1 min.

20 LC-MS (Methode 2): R_t = 1.92 min.

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺.

Beispiel 8

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-trifluormethoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 180 mg (0.86 mmol) 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure, 200 mg (0.57 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.72 mL (1.72 mmol) 1 N Natronlauge, 40 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird 18 h auf 80-85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan, Dichlormethan-Methanol 20:1, Dichlormethan-Methanol-Ammoniak 80:20:2) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 155 mg (68 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (s, 1H), 7.72-7.45 (m, 5H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 4H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H).

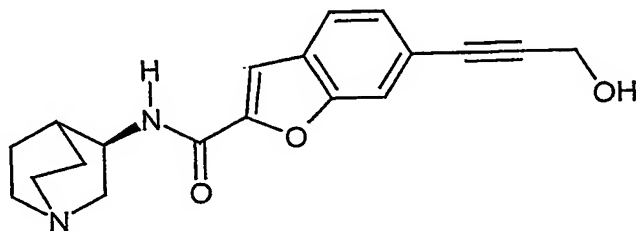
HPLC (Methode 1): R_t = 4.4 min.

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.22 min.

MS (ESIpos): m/z = 431 (M+H)⁺.

Beispiel 9

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-hydroxy-1-propynyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Eine Mischung aus 289 mg (5.15 mmol) Propargylalkohol, 150 mg (0.43 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 2A), 1.6 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid, 15 mg (0.02 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid, 61 mg (0.86 mmol) Pyrrolidin und 1 mL THF wird über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das Rohprodukt wird mit 10 mL 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 40 mg (27 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

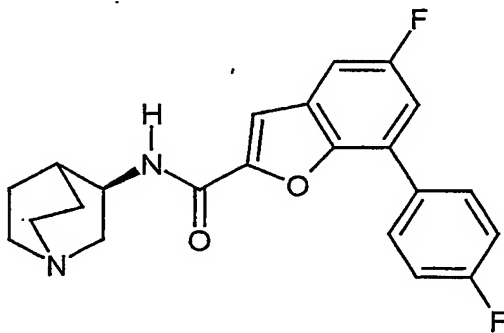
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.3$ min.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 325$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 10

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-(4-fluorphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



Ein Gemisch aus 40 mg (0.29 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 70 mg (0.19 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 5A), 0.57 mL (0.57 mmol) 1 N Natronlauge, 14 mg (0.02 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscher (@Dowex WX2-200) etwa 20 min. geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird 3 mal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan, wieder mit Methanol, mit THF und schließlich nochmals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 51 mg (70 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

^1H -NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 7.99-7.90 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2 H), 7.30-7.22 (m, 2 H), 4.24-4.18 (m, 1 H), 3.34-3.29 (m, 1 H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

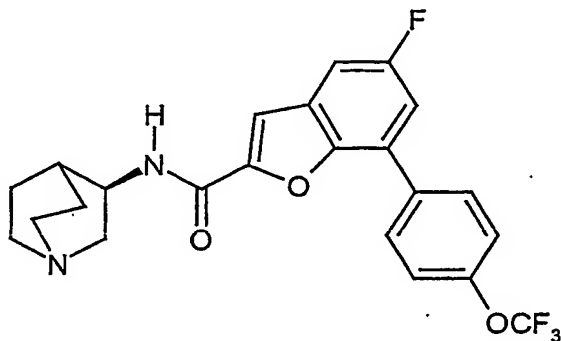
5 HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.08 min.

MS (ESIpos): m/z = 383 ($M+H$) $^+$.

Beispiel 11

10 *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-(4-trifluormethoxyphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamid



5 Ein Gemisch aus 40 mg (0.29 mmol) 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure, 70 mg (0.19 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluor-7-brom-1-benzofuran-2-carboxamid (aus Beispiel 5A), 0.57 mL (0.57 mmol) 1 N Natronlauge, 14 mg (0.02 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 2 mL DMF wird über Nacht auf 85 °C erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit 1 N Natronlauge versetzt und dreimal mit insgesamt 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen und zusammen mit saurem Ionentauscher (@Dowex WX2-200) etwa 20 min. geschüttelt. Der beladene Ionentauscher wird 3 mal mit je 30 mL Methanol, dann mit Wasser, wieder mit Methanol, mit Dichlormethan, wieder mit Methanol, mit THF und schließlich noch-

20

25

mals mit Methanol gewaschen. Das Produkt wird mit Methanol-Triethylamin 95:5 eluiert. Das Solvens wird unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Feinreinigung wird über Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt, Eluent: Dichlormethan-Triethylamin 100:1, dann Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:1:1 bis 5 Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 100:10:1) gereinigt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Schließlich werden letzte Lösungsmittelreste am Hochvakuum entfernt. Es werden 52 mg (61 % d. Th.) der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ = 8.08-8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4 H), 4.24-4.18 (m, 1 H), 3.34-3.29 (m, 1 H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H).

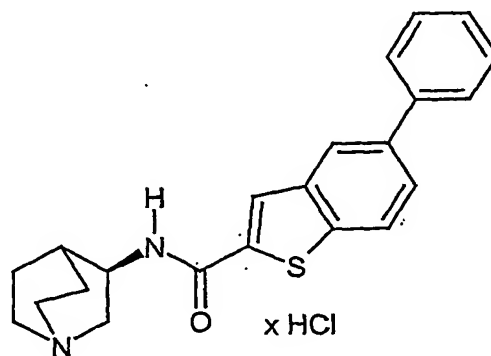
HPLC (Methode 1): R_t = 4.6 min.

LC-MS (Methode 3): R_t = 3.37 min.

MS (ESIpos): m/z = 449 ($M+H$) $^+$.

Beispiel 12

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 14A) und 12.1 mg (0.10 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.15 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur 20 Trockene eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, 25

dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 7.3 mg (18 % d. Th.) der Titelverbindung.

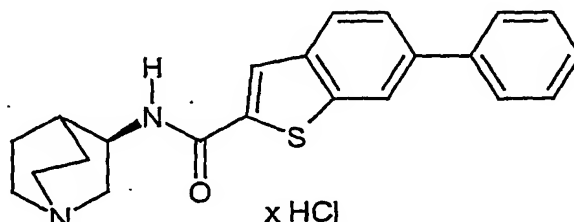
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 363$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

5

Beispiel 13

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



10

Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 11A) und 12.1 mg (0.10 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.15 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 14.5 mg (37 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

20

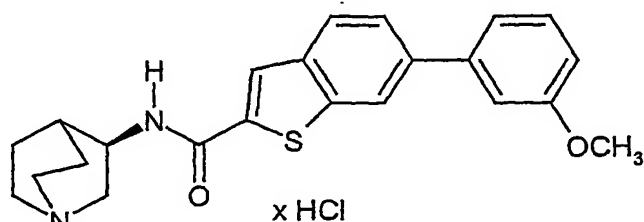
¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.91$ (m, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.58-7.37 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 3.78-3.03 (m, 6H), 2.28-2.05 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 363$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

Beispiel 14

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 40 mg (0.10 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 11A) und 15.1 mg (0.10 mmol) 3-Methoxy-phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.3 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.1 mg (0.005 mmol) PdCl₂(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 25.5 mg (57 % d. Th.) der Titelverbindung.

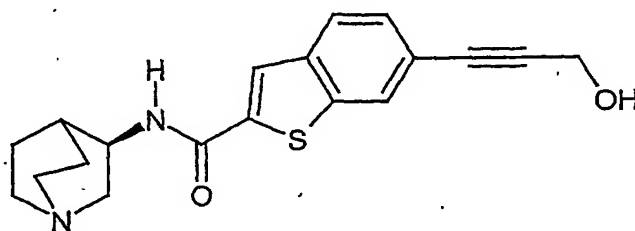
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.70 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.12 (m, 6H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.99-1.68 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 15

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-hydroxy-1-propynyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid



5

120 mg (0.30 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 11A), 10.5 mg (0.01 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und 4.6 mg (0.02 mmol) Kupfer(I)iodid werden in 1.5 mL Triethylamin/DMF 2/1 unter Argon gelöst und für 1 h bei 60°C gerührt. Nach Zugabe von 25.1 mg (0.45 mmol) Propargylalkohol wird für weitere 16 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert und mittels präparativer HPLC gereinigt, eingengt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12 mg (11 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.16-2.77 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H).

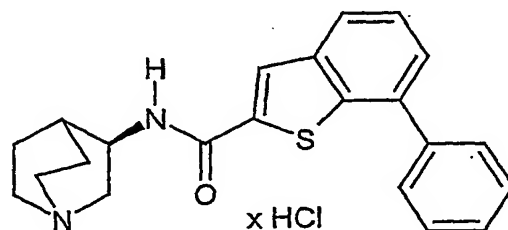
HPLC (Methode 1): R_t = 3.4 min.

MS (ESIpos): m/z = 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Beispiel 16

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-phenyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



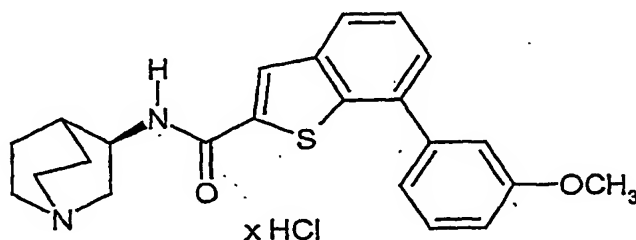
Zu einer Mischung von 56 mg (0.14 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 8A) und 18.7 mg (0.15 mmol) Phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.14 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 5.7 mg (0.007 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt. Nach 3 h bei dieser Temperatur werden weitere 5.7 mg (0.007 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ hinzugefügt und es wird für weitere 12 h bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 10.6 mg (18 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2 \text{ min.}$

MS (ESIpos): $m/z = 363 \text{ (M+H)}^+$ (freie Base).

Beispiel 17

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(3-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



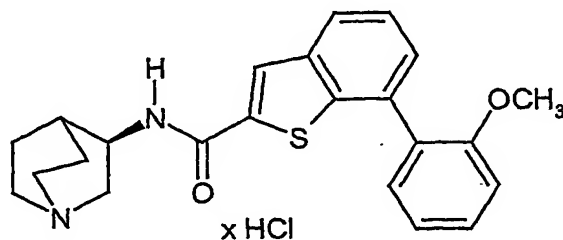
Zu einer Mischung aus 49 mg (0.10 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 8A) und 15.8 mg (0.10 mmol) 3-Methoxy-phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.16 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 4.2 mg (0.005 mmol) PdCl₂(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 8.0 mg (18 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 393$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 18

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(2-methoxyphenyl)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Mischung aus 60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 8A) und 22.7 mg (0.15 mmol) 2-Methoxy-phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.22 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.007 mmol) PdCl₂(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 h auf 80°C erhitzt, über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC, dem Versetzen mit 1 N Salzsäure sowie der Trocknung im Hochvakuum erhält man 12.8 mg (18 % d. Th.) der Titelverbindung.

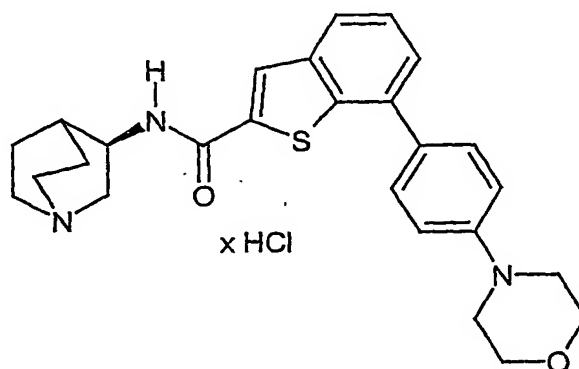
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.2$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 393$ (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 19

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Zu einer Mischung aus 60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 8A) und 30.9 mg (0.15 mmol) 4-(4-Morpholinyl)-phenylboronsäure in 1 mL DMF werden 0.22 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.007 mmol) PdCl₂(dppf) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt, und nach 4.5 h werden nochmals 6.1 mg (0.007 mmol) PdCl₂(dppf) hinzugefügt. Nach weiteren 12 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels präparativer HPLC. Das Produkt wird dann in Methanol gelöst und mit einem Überschuß 4 N Salzsäure in Dioxan versetzt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 20.6 mg (25 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.84 (m, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.68-7.43 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.10-3.13 (m, 6H), 2.28-2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.3 min.

MS (ESIpos): m/z = 448 (M+H)⁺ (freie Base).

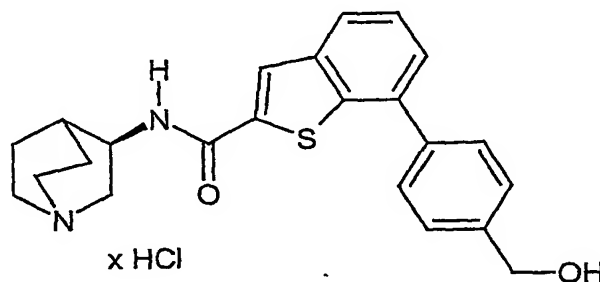
10

15

20

Beispiel 20

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



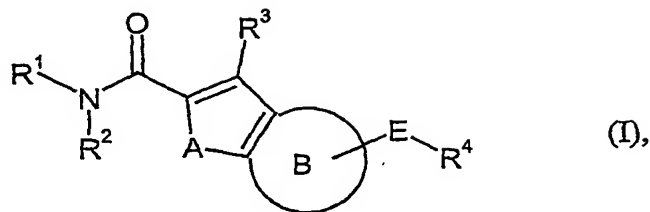
60 mg (0.15 mmol) *N*-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 8 A) und 22.7 mg (0.15 mmol) 4-Hydroxymethylphenylboronsäure werden in 1 mL DMF vorgelegt. Nach Addition von 0.22 mL 2 M wässriger Natriumcarbonat-Lösung und 6.1 mg (0.01 mmol) PdCl₂(dppf) wird auf 80°C erhitzt. Nach 14 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert und zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels präparativer HPLC. Das Produkt wird dann in Methanol gelöst und mit einem Überschuß 4 N Salzsäure in Dioxan versetzt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 9 mg (9 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.8 min

MS (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺ (freie Base).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,R² Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,R³ Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest Hydroxy substituiert ist,

A Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind,

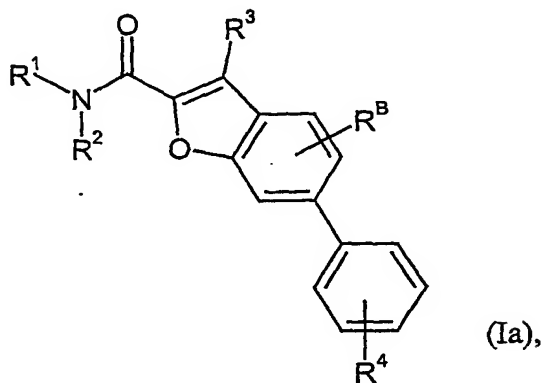
und

E C≡C, Arylen oder Heteroarylen, wobei Arylen und Heteroarylen durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormeth-

oxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein können,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel



in welcher

R¹ (3R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

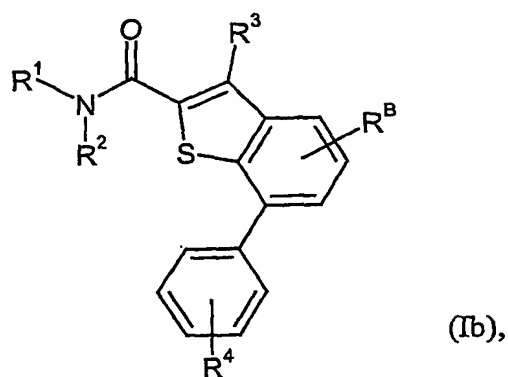
R⁴ Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist,

und

R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel



in welcher

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl,

R^4 Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Heterocyclyl, wobei Alkyl gegebenenfalls durch einen Hydroxyrest substituiert ist, und

R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_6 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkoxy

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen nach Ansprüchen 2 und 3, wobei

R^1 (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

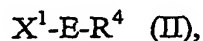
5 R^2 und R^3 Wasserstoff,

R^4 Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl, Methoxy oder
6-gliedriges Heterocyclyl und

10 R^B Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1 - C_4 -Alkyl

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 15 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



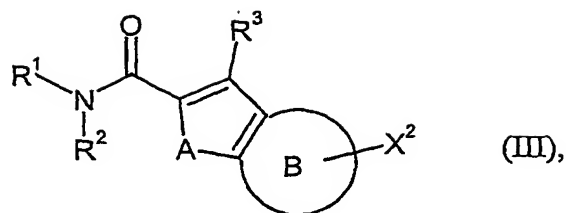
20 in welcher

R^4 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat und

X^1 falls E Arylen oder Heteroarylen bedeutet, für $-B(OH)_2$ steht und
25 falls E

$-C\equiv C-$ bedeutet, für Wasserstoff steht,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen besitzen und

X^2 für Triflat oder Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, steht,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten umsetzt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

9. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.